



УДК 616.155.392-036.1:547.631.7

## Вільні та зв'язані форми сіалових кислот у плазмі крові хворих на хронічний лімфолейкоз

О.В. Нетроніна

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпропетровськ, Україна*

Досліджено рівень вільних і зв'язаних форм сіалових кислот (СК) при хронічному лімфолейкозі (ХЛЛ) та на різних етапах отримання хіміотерапевтичного лікування. Визначення сіалових кислот у плазмі крові хворих на ХЛЛ проводили до лікування, у першу добу та через два місяці після введення хіміотерапевтичних препаратів за комбінованими схемами. Групою контролю виступали гематологічно здорові донори. Визначення рівня СК проводили тіобарбітуровим методом, із використанням трихлороцтової кислоти для розподілу загальних сіалових кислот на вільні, протеїнзв'язані та олігозв'язані. Виявлено значне підвищення концентрації вільних СК відносно норми: 43,2% відносно загальної їх кількості у плазмі. Рівень зв'язаних СК був зниженим відносно групи гематологічно здорових донорів, при цьому виявлено збільшення олігозв'язаних і зменшення протеїнзв'язаних СК. Проведення хіміотерапевтичного лікування по-різному впливає на вільні та зв'язані форми СК. У першу добу лікування зафіксоване збільшення концентрації вільних СК на фоні зниження загального рівня СК, зниження протеїнзв'язаних СК і відсутність впливу на олігозв'язані СК. Через два місяці після проведення хіміотерапевтичного лікування досліджувані показники повернулися до значень, близьких до таких, які були у пацієнтів до початку лікування. Отримані дані можуть служити додатковим критерієм ефективності проведеного хіміотерапевтичного лікування.

*Ключові слова:* глікокон'югати; поліхіміотерапевтичне лікування; N-ацетилнейрамінова кислота; нейрамінідаза; сіалілтрансфераза

## Free and bound forms of sialic acid in blood plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia

O.V. Netronina

*State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipropetrovsk, Ukraine*

The level of free and bound forms of sialic acids (SA) was investigated in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and at different stages of receiving chemotherapy. Determination of sialic acid in blood plasma of patients with CLL before treatment were carried out on the first day and 2 months after taking chemotherapy drugs for combination schemes. Hematologically healthy donors represented the control group. Determination of SA was conducted by thiobarbituric method using trichloroacetic acid for distribution of total sialic acids onto free, protein bound sialic acid, and oligo bound sialic acid. Level of free sialic acid in serum in chronic lymphocytic leukemia was equal to 43.2% compared to the total number of plasma. On the first day of chemotherapy on background of the general level of oligo bound sialic acids we observed increase in free sialic acid by 24.2% compared to patients not receiving treatment. The level of sialic acids increased 2.6 times compared to norm and featured no significant changes at different stages of treatment. The concentration of sialic acids bound to proteins at 73.4% was lower compared to the control group. After receiving chemotherapy on the first day there was a decline of this indicator to 56.2% compared to groups of patients before treatment. Two months after the treatment the level of all parameters under study returned back to the values obtained at the start of treatment. This data can serve as an additional efficiency criterion of the chemotherapy.

*Keywords:* glycoconjugate; polychemotherapy; N-acetylneuraminic acid; neuraminidase; sialyltransferase

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dzerzhynskiy Str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine*

*Tel.: +38-097-696-32-65. E-mail: kostyuk-olga@mail.ua*

На поверхні кожної клітини живого організму міститься шар гліканів, його глікокалікс, який забезпечує її зв'язок із навколишнім середовищем. В еукаріотів глікокалікс складається з глікокон'югатів: глікопротеїнів, гліколіпідів, протеогліканів, більшість вуглеводних компонентів яких містять кінцеві сіалові кислоти (СК), які в основному представлені N-ацетилнейраміновою кислотою (NeuAc) (Schnaar et al., 2014). Сіалові кислоти у складі гліканів впливають на процеси адгезії, розпізнавання речовин, визначають тривалість циркуляції у крові деяких гормонів та білків, беруть участь у гормон-рецепторній взаємодії (Varki and Gagneux, 2012).

Хронічний лімфолейкоз являє собою неопластичне захворювання, яке характеризується зміною рівня диференціювання лімфоцитів і зростанням їх кількості. Порушення процесу дозрівання білих клітин крові суттєво впливає на їх імунологічні властивості. За різних варіантів імунних патологій у першу чергу змінюються структурно-механічні властивості мембран лімфоцитів (Gornik and Lauc, 2008; Sladkova and Skorkina, 2013). Структури вуглеводного компонента глікопротеїнів та гліколіпідів, які містять сіалові кислоти, істотно змінюються за непластичної трансформації. Найчастіше порушення глікозилювання виникає внаслідок зміни ферментативної активності нейрамінідази і сіалілтрансферази, що зумовлює відщеплення залишків сіалових кислот від глікопротеїнів. Ці процеси можуть спричинити до збільшення концентрації вільних сіалових кислот у крові (Bose et al., 2013; Gruszevska et al., 2014).

Аналіз літературних даних свідчить про те, що загальний рівень СК у плазмі крові підвищується при багатьох захворюваннях, наприклад, запальних або онкологічних (Nigam et al., 2006). Але мало відомостей про розподіл різних форм сіалових кислот. Загальні сіалові кислоти в організмі представлені двома формами: вільними та зв'язаними. Зв'язані, у свою чергу, поділяються на сіалові кислоти, зв'язані з білками (сіалоглікопротеїни) та з олігомерами (сіалоолігосахариди, сіалопептиди, сіалоглікопептиди). Концентрація вільних сіалових кислот у плазмі крові незначна (Varki, 2008; Ozkan et al., 2014).

Протипухлинні засоби – препарати, які застосовують для лікування злоякісних пухлин. Лікарська терапія не замінює оперативні та променеві методи лікування, а доповнює їх і лише за деяких пухлинних захворювань може бути використана як основний або єдиний метод лікування. Серед цих захворювань – хронічний лімфолейкоз (Delgado et al., 2009; Geisler et al., 2011). Нині найпоширеніші комбіновані схеми лікування лейкозів, які включають різні групи препаратів: кортикостероїди (преднізолон), алкілювальні препарати (циклофосфамід), препарати на основі алкалоїдів барвінка (онковін, вінкрестин), антрацикліни (доксорубіцин), аналоги пуринів (флударабін) (Allan, 2006; Fijas' and Frenkel, 2011).

Зважаючи на вищевикладене, мета даної статті – визначити розподіл різних форм сіалових кислот у хворих на хронічний лімфолейкоз за впливу хіміотерапевтичного лікування.

Об'єкт дослідження – сироватка крові хворих на хронічний лімфолейкоз на різних етапах лікування. Клінічне обстеження пацієнтів проводили згідно зі стандартами медичної допомоги в умовах спеціалізованого стаціонару – гематологічного відділення комунального закладу «Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» м. Дніпропетровськ. Всі пацієнти давали письмову згоду на участь в обстеженні.

Залежно від етапу проведення поліхіміотерапії хворі складали три дослідні групи. До першої входили хворі до проведення курсу лікування, другу складали хворі у першу добу проведення хіміотерапії, третя група – через два місяці після проведення стандартного курсу поліхіміотерапії. Контрольну групу складали гематологічно здорові донори віком 50–60 років. Виділення різних форм сіалових кислот здійснювали за допомогою трихлороцтової кислоти (ТХУ). Під час нагрівання глікопротеїнів плазми із трихлороцтовою кислотою від них відщеплюються сіалові кислоти, які гідролізують із відщепленням вільної сіалової та оцтової кислот. Для визначення сіалових кислот використовували кольорову реакцію з тіобарбітуровою кислотою (Karpishhenko, 2013).

До 0,5 мл сироватки крові додавали рівний об'єм охолодженої 9% ТХУ. Для видалення білків та сіалопротеїнів суміш перемішували та центрифугували 10 хв за 3 000 об./хв. У першу пробірку для визначення вільних сіалових кислот (ВСК) відбирали 0,3 мл надосадової рідини та зберігали для подальшого дослідження у воді з льодом. Для визначення олігозв'язаних сіалових кислот (ОЗСК) у другу пробірку поміщали 0,2 мл супернатанта і гідролізували на кип'ячій водяній бані (7–8 хв), після чого охолоджували до 10–20 °С. До отриманого осаду, який попередньо двічі відмивали 1 мл холодною ТХУ, додали 2 мл ТХУ. Отриману суміш гідролізували на кип'ячій водяній бані (7–8 хв), охолодили до 18–24 °С та центрифугували (3 000 об./хв, 5–6 хв). 0,2 мл отриманого супернатанта переносили до третьої пробірки для визначення протеїнзв'язаних сіалових кислот (ПЗСК).

В усі досліджені проби додавали по 0,3 мл реактиву, що містить 25 мМ йодної кислоти, розчиненої в 0,125 н сірчаній кислоті. Отриману суміш залишали на 18–24 °С на 18–20 хв, після чого вносили у пробірки по 0,5 мл 2% арсенату натрію, розчиненого в 0,5 н соляній кислоті. Вміст пробірок ретельно перемішували та додавали 2 мл тіобарбітурової кислоти (0,1 М), рН якої доводили до 9,0 насиченим гідроксидом натрію (1,25 М). Отримані суміші нагрівали на кип'ячій водяній бані протягом 7–8 хв, охолоджували, рН доводили до 4,8–5,0 гідроксидом натрію. Для видалення хромогенів, які не характерні для сіалових кислот, до проб додавали по 4 мл н-бутанолу. Після перемішування та центрифугування (3 000 об./хв, 5–6 хв) шар бутанолу із суміші видаляли. Потім у пробірки додавали по 2 краплі 10,5 М сірчаної кислоти та знову екстрагували хромоген. Вміст ВСК (I пробірка), ОЗСК (II пробірка), та ПЗСК (III пробірка) визначали спектрофотометричним методом за довжини хвилі 549 нм і виражали в ммоль/л. За різницею вмісту СК у першій і другій пробірках знаходили кількість ОЗСК.

## Результати та їх обговорення

У групі гематологічно здорових донорів рівень сіалових кислот, які вільно циркулюють у плазмі крові склав  $0,08 \pm 0,0058$  ммоль/л (табл.). Отримані дані підтверджуються літературними джерелами (Uslu et al., 2003). У групі хворих на хронічний лімфолейкоз до проведення хіміотерапевтичного лікування спостерігали достовірне ( $P < 0,05$ ) збільшення рівня ВСК, який значно перевищував норму і склав  $1,27 \pm 0,074$  ммоль/л. У першу добу проведення стандартного курсу поліхіміотерапії на

фоні зниження загального рівня сіалових кислот відбулося на 24,2% підвищення вмісту ВСК відносно хворих до лікування. Через два місяці після проходження хіміотерапевтичного лікування рівень ВСК повернувся до значень, отриманих на початку лікування.

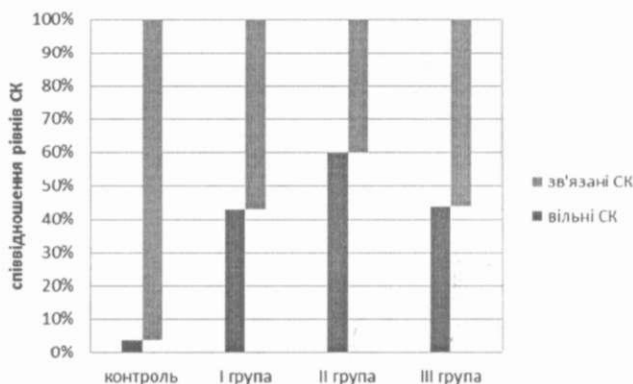
Рівень вільних сіалових кислот у групі гематологічно здорових донорів склав 3,1% відносно загальної кількості їх у плазмі крові (рис.). У групі хворих до проведення хіміотерапевтичного лікування вільні СК склали 43,2%. У першу добу цей показник зріс до 60%, а через два місяці після лікування знизився до 44,1%.

Таблиця

**Концентрація різних форм сіалових кислот у сироватці крові здорових волонтерів і хворих на хронічний лімфолейкоз**

Група досліджуваних	Концентрація сіалових кислот, ммоль/л		
	вільні СК	олігозв'язані СК	протеїнов'язані СК
Здорові донори (контроль), n = 30	$0,08 \pm 0,058$	$0,20 \pm 0,018$	$1,65 \pm 0,120$
ХЛЛ до лікування, n = 30	$1,27 \pm 0,074^*$	$0,52 \pm 0,680^*$	$0,95 \pm 0,050$
ХЛЛ у першу добу лікування, n = 30	$1,58 \pm 0,085$	$0,60 \pm 0,052$	$0,41 \pm 0,030$
ХЛЛ через 2 місяці після лікування, n = 30	$1,29 \pm 0,110$	$0,70 \pm 0,050$	$0,82 \pm 0,060$

Примітка: \* – достовірна різниця порівняно з контрольною групою за  $P < 0,05$ .



**Рис. Співвідношення рівня вільних і зв'язаних форм сіалових кислот у плазмі крові хворих на хронічний лімфолейкоз: I група – до початку хіміотерапевтичного лікування, II група – перша доба проведення хіміотерапії, III група – через два місяці після поліхіміотерапії**

При різних видах лейкемії (Patel et al., 1991) рівень ВСК підвищується, і цей показник разом з іншими біохімічними маркерами може бути використаний для диференціювання різних видів лейкозів. У попередньому дослідженні ми визначили активність нейрамінідази – ферменту, який відщеплює залишки сіалових кислот. У цій групі хворих її активність зростала відносно норми, чим можна також пояснити підвищений рівень ВСК у плазмі (Maslak et al., 2013). Також нами показано збільшення експресії NEU1 за еритремії (Maslak et al., 2014). За даними інших авторів, дослідження, проведені на клітинній лінії лімфоми Дальтона, показали, що після введення циклофосфаміду та дисплатину до живильного середовища відбувається зниження концентрації СК. Існує думка, що внаслідок втрати клітинами сіалових кислот знижується негативний поверхневий заряд, що може спричинити деформації клітин і підвищення їх чутливості до фагоцитозу (Nicol and Prasad, 2002). Можливо, підвищення ВСК є показником ефективності хіміотерапії.

Збільшення рівня вільних сіалових кислот може бути зумовлене збільшенням експресії NEU1, що показано

нами під час досліджень мієлопроліферативного захворювання еритремії (Maslak et al., 2014).

Також установлено збільшення кількості сіалових кислот, які зв'язують олігомери в 2,6 раза частіше в I групі порівняно з нормою. У першу добу лікування та через два місяці після його проходження значних відмінностей за даним показником не виявилось. Щодо вмісту сіалових кислот, зв'язаних із білками, виявлене зменшення їх концентрації на 73,6% порівняно з групою гематологічно здорових донорів. Під час проведення поліхіміотерапії відбулося зниження цього показника на 56,2% відносно групи хворих до лікування та на 75,1% відносно норми. Через два місяці після лікування рівень ПЗСК майже повернувся до значень, отриманих на початку лікування.

Вільні олігосахариди – продукти клітинного метаболізму глікокон'югатів, будова яких аналогічна вуглеводній частині глікополімерів. Відомо, що концентрація вільних олігосахаридів у плазмі крові хворих на сублейкемічний мієлоз (одна з форм хронічних мієлопроліферативних захворювань) значно вища, ніж у здорових донорів, чим можна пояснити підвищений рівень

олігозв'язаних сіалових кислот (Pis'meneckaja and Batters, 2013). Сіалові кислоти, як правило, займають термінальне положення у складі глікокон'югатів, надаючи молекулі негативного заряду. Будь-яка зміна глікопротеїнів викликає зміни сіалових кислот і навпаки (Shantaram et al., 2009; Colucci et al., 2015). При хронічному лімфолейкозі показане зниження у плазмі крові концентрації імуноглобулінів G, M, A, які за хімічною природою є сіалованими глікопротеїнами (Colovic et al., 2001; Al-Dabagh and Al-Maya, 2011). Так, IgG належить до N-гліканів комплексного типу та складає 75% імуноглобулінів плазми крові (Vidarsson et al., 2014). IgA на своїй поверхні містить O- та N-сайти глікозилювання та становить 10–20% імуноглобулінів плазми крові (Takahashi, 2014). IgM – високоглікозилюваний білок, який має 5 сайтів N-глікозилювання комплексного та олігоманозного типів (Shade and Anthony, 2013). Відомо, що різні види хіміотерапевтичного лікування знижують рівень імуноглобулінів (Zugmaier et al., 2014). Отже, загальний рівень сіалових кислот підвищується при хронічному лімфолейкозі, що може бути пов'язаним із посиленням біосинтезу і виходом у кров білків гострої фази, які містять сіалові кислоти.

## Висновки

При хронічному лімфолейкозі у сироватці крові рівень вільних сіалових кислот склав 43,2% відносно загальної кількості їх у плазмі крові.

У першу добу проведення хіміотерапевтичного лікування на фоні зниження загального рівня сіалових кислот спостерігається підвищення концентрації вільних сіалових кислот на 24,2% відносно хворих, які не отримували лікування.

Рівень олігомерзв'язаних сіалових кислот зростає у 2,6 рази порівняно з нормою і незначно змінювався на різних етапах лікування.

Концентрація сіалових кислот, зв'язаних із білками, на 73,4% нижча порівняно з групою контролю. Після отримання поліхіміотерапевтичного лікування у першу добу спостерігається зниження цього показника на 56,2% відносно групи хворих до лікування.

Через два місяці після лікування рівень усіх досліджених показників повернувся до значень, отриманих на початку лікування.

## Бібліографічні посилання

Al-Dabagh, M.A., Al-Maya, K.S., 2011. Evaluation of immune response in patients with chronic lymphocytic leukemia. Humoral immune response. *Iraqi J. Sci.* 52(3), 388–393.

Allan, J.M., 2006. The molecular mechanisms of alkylating agent-related acute myeloid leukaemia. *Haematologica reports.* 2(15), 28–29.

Bose, K.S., Gokhale, P.V., Dwivedi, S., Singh, M., 2013. Quantitative evaluation and correlation of serum glycoconjugates: Protein bound hexoses, sialic acid and fucose in leukoplakia, oral sub mucous fibrosis and oral cancer. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 4(1), 122–125.

Büll, C., Boltje, T.J., van Dinther, E.A.W., Peters, T., de Graaf, A.M., Leusen, J.H.W., Kreutz, M., Figdor, C.G., den Brok, M.H., Adema, G.J., 2015. Targeted delivery of a sialic acid-

blocking glycomimetic to cancer cells inhibits metastatic spread. *ACS Nano.* 9(1), 733–745.

Colovic, N., Bogdsnovic, A., Martinovic-Cemerikic, V., Jankovic, G., 2001. Prognostic significance of serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. *Archive of Oncology* 9(2), 79–82.

Colucci, M., Stöckmann, H., Butera, A., Masotti, A., Baldassarre, A., Giorda, E., Petrini, S., Rudd, P.M., Sitia, R., Emma, F., Vivarelli, M., 2015. Sialylation of N-linked glycans influences the immunomodulatory effects of IgM on T cells. *J. Immunol.* 194(1), 151–157.

Delgado, J., Milligan, D.W., Dreger, P., 2009. Allogenic hematopoietic cell transfusion for chronic lymphocytic leukemia: Ready for prime time. *Blood* 114(13), 2581–2588.

Fijas, A.T., Frenkel, B.I., 2011. Hronicheskij limfolejkoz: Diagnostika i lechenie [Chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis and treatment]. *Zhurnal Grodnenskogo Medicinskogo Universiteta* 4, 93–97 (in Russian).

Geisler, C.H., van T' Veer, M.B., Jurlander, J., Walewski, J., Tjønnfjord, G., Itälä Remes, M., Kimby, E., Kozak, T., Pollack, A., Wu, K.L., Wittebol, S., Abrahamse-Testroote, M.C.J., Doorduijn, J., Ghidde Alemayehu, W., van Oers, M.H.J., 2011. Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood* 123(21), 3255–3262.

Gornik, O., Lauc, G., 2008. Glycosylation of serum proteins in inflammatory diseases. *Dis. Markers* 25(4–5), 267–278.

Gruszevska, E., Cylwik, B., Panasiuk, A., Szmitkowski, M., Flisiak, R., Chrostek, L., 2014. Total and free serum sialic acid concentration in liver diseases. *Bio. Med. Res. Int.* ID876096, 1–5.

Karpishhenko, A.I., 2013. Medicinskie laboratornye tehnologii: Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoj diagnostike [Medical laboratory technology: Guidelines for clinical laboratory diagnostics]. Geotar-Media, Moscow (in Russian).

Maslak, G.S., Kostjuk, O.V., Brazaluk, O.Z., 2013. Syrovatochnyj riven' sialovyh kyslot ta aktyvnist' nejraminidazy za umov hronichnogo limfo lejkozu ta na foni himioterapevtychnogo likuvannja [Serum level of sialic acid and neuraminidase activity in chronic lymphocytic leukemia and background chemotherapy]. *Vcheni Zapysky Tavrijs'kogo Nacional'nogo Universytetu. Serija Biologija, Himija* 26(1), 105–111 (in Ukrainian).

Maslak, G.S., Kostjuk, O.V., Minchenko, D.O., Brazaluk, O.Z., Shevcova, A.I., Minchenko, O.G., 2014. Sial'ovanist' glikoprotei'niv i riven' ekspresii' nejraminidazy NEU1 ta sialil-transferazy ST6GAL1 u limfocytah hvoryh na erytremiju [Glycoprotein sialation and NEU1 and ST6GAL1 expressions in erythremia disease]. *Fiziol. Zhurn.* 60(5), 14–22 (in Ukrainian).

Nicol, B.M., Prasad, S.B., 2002. Sialic acid changes in Dalton's lymphoma-bearing mice after cyclophosphamide and cisplatin treatment. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 35(5), 549–553.

Nigam, P.K., Narain, V.S., Kuma, A., 2006. Sialic acid in cardiovascular diseases. *Indian. J. Clin. Biochem.* 21(1), 54–61.

Ozkan, O.F., Cikman, O., Roach, E.C., Kemik, A.S., Gunes, F., Karaayvaz, M., 2014. Effects of acute pancreatitis on plasma total and lipid bound sialic acid levels: An experimental study in rats. *Chirurgia* 4(109), 486–492.

Patel, P.S., Adharyu, S.G., Baxi, B.R., 1991. Tumor markers in leukemia: Evaluation of serum levels of different forms of sialic acid, regan isoenzyme and lactate dehydrogenase. *Int. J. Biol. Markers* 6(3), 177–182.

Pis'meneckaja, I.J., Batters, T.D., 2013. Izmenenie hromatograficheskikh spektrov svobodnyh oligosaharidov plazmy krovi pri sublejkemicheskomo mielozhe [Chromatographic profile changes of plasma free oligosaccharides in subleukemic myelosis]. *Uchenye Zapiski Tavricheskogo*

- Nacional'nogo Universiteta im. V.I. Vernadskogo. Serija Biologija, Himija 26(1), 153–160 (in Russian).
- Schnaar, R.L., Gerardy-Schahn, R., Hildebrandt, H., 2014. Sialic acids in the brain: Gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol. Rev.* 94(2), 461–518.
- Shade, K.T.C., Anthony, R.M., 2013. Antibody glycosylation and inflammation. *Antibodies* 2, 392–414.
- Shantaram, M., Rao, A., Rao, A.A., Raja, A., Rao, S., Monteiro, F., 2009. Assessment of total sialic acid and lipid-bound sialic acid in management of brain tumors. *Ann. Indian. Acad. Neurol.* 12(3), 162–166.
- Sladkova, E.A., Skorkina, M.J., 2013. Strukturno-funkcional'nye osobennosti limfocitov bol'nyh limfoblastnym lejkozom [Structural and functional peculiarities of lymphocytes from patients with lymphoblastic leukemia]. *Citologija* 55(6), 388–393 (in Russian).
- Takahashi, K., Raska, M., Stuchlova Horynova, M., Hall, S.D., Poulsen, K., Kilian, M., Hiki, Y., Yuzawa, Y., Moldoveanu, Z., Julian, B.A., Renfrow, M.B., Novak, J., 2014. Enzymatic sialylation of IgA1 O-glycans: Implications for studies of IgA nephropathy. *PLoS One* 9(11), e113577.
- Tomaszewska, R., Sonta-Jakimczyk, D., Dyduch, A., Olejnik, I., Mazur, B., 1997. Sialic acid concentration in different stages of malignant lymphoma and leukemia in children. *Pediatr. Int.* 39(4), 448–450.
- Uslu, C., Taysi, S., Akcay, F., Sutbeyaz, M.Y., Bakan, N., 2003. Serum free and bound sialic acid and alpha-1-acid glycoprotein in patients with laryngeal cancer. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 33(2), 156–159.
- Varki, A., 2008. Sialic acids in human health and disease. *Trends. Mol. Med.* 6, 351–359.
- Varki, A., Gagneux, P., 2012. Multifarious roles of sialic acids in immunity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1253, 16–36.
- Vidarsson, G., Dekkers, G., Rispens, T., 2014. IgG subclasses and allotypes: From structure to effector functions. *Front. Immunol.* 5, 520.
- Zugmaier, G., Topp, M.S., Alekar, S., Viardot, A., Horst, H.A., Neumann, S., Stelljes, M., Bargou, R.C., Goebeler, M., Wessiepe, D., Degenhard, E., Gökbuget, N., Klinger, M., 2014. Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J.* 4, 244.

*Надійшла до редколегії 16.08.2015*